

09/806558

JC08 Rec'd PCT/PTO 30 MAR 2001

TRANSLATION CERTIFICATION

This is a complete and accurate translation by us, to the best of our knowledge and ability, from German into English of:

WO 00/18,415 — PCT/EP99/07,045

FRANK C. FARNHAM COMPANY, INC.

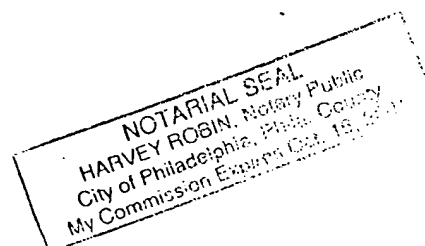
By: Frank C. Farnham

Name: Frank C. Farnham

Its: General Manager

Sworn and subscribed to before me this 21st day of March 2001.

[Signature]  
Notary Public



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

T17

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>HXPCTFEV</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP99/07045</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>22/09/1999</b>	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) <b>30/09/1998</b>
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK <b>A61K35/78</b>		
Anmelder <b>HEXAL AG et al.</b>		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
  - ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  <b>22/02/2000</b>	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  <b>09.01.2001</b>
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  <b>Markopoulos, E</b>  Tel. Nr. +49 89 2399 8658  

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**I. Grundlage des Berichts**

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

**Beschreibung, Seiten:**

1-5                                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-14                                      ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,                      Seiten:
- ☐ Ansprüche,                          Nr.:
- ☐ Zeichnungen,                      Blatt:

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
- ☒ Ansprüche Nr. 13, 14 in Bezug auf industrielle Anwendbarkeit.

**Begründung:**

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 13 und 14 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):  
**siehe Beiblatt**
- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
- ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/07045

---

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-14
	Nein: Ansprüche	-
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	-
	Nein: Ansprüche	1-14
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-12
	Nein: Ansprüche	-

2. Unterlagen und Erklärungen  
siehe Beiblatt

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**Zu Punkt III**

**Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

Die Ansprüche 13 und 14 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

**Zu Punkt V**

**Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: WO 98 39018 A (REMILEA LAB ;SHRIVASTAVA RAVI (FR)) 11. September 1998 (1998-09-11)

D2: ROBIN J. MARLES ET AL.: 'A BIOASSAY FOR INHIBITION OF SEROTONIN RELEASE FROM BOVINE PLATELETS.' JOURNAL OF NATURAL PRODUCTS., Bd. 55, Nr. 8, August 1992 (1992-08), Seiten 1044-1056, XP000867035 XX, XX ISSN: 0163-3864

2. In D1 wird die Kombination von Salicoiden und Parthenoiden bzw. die Pflanzenextrakte enthaltend diese 2 Wirkprinzipien (und zwar aus Salix- und Tanacetum-Arten) und deren Verwendung zur Behandlung von Migräne beansprucht.

D2 beschreibt eine in-vitro Prüfung ("bioassay") auf Hemmung der Serotonin-Freisetzung, wobei vor allem Tanacetum parthenium, aber auch Zingiber officinale, beides bekannte Pflanzendrogen mit Migräne-Aktivität, getestet wurden.

Folgenddessen können die Ansprüche 1-14 als neu anerkannt werden (Art. 33(2) PCT).

3. Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann darin gesehen werden, daß ein wirksames Phytopharmakon ohne oder mit geringfügigen Nebenwirkungen hergestellt wird um somit eine Alternative zur Kombination von D1 bereitzustellen.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Da traditionell sowohl *Tanacetum parthenium* als auch *Zingiber officinale* (D2: S. 1044, Abs. 1; S. 1046, Abs. 3) als auch *Cimicifuga racemosa* zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Migräne, beispielsweise in Zusammenhang mit menstruellen Beschwerden, verwendet werden, würde es der Fachmann als übliche Vorgehensweise ansehen, alle in Anspruch 1 aufgeführten Merkmale miteinander zu kombinieren. Auch *Vitex agnus castus* wird beim sogenannten prämenstruellen Syndrom eingesetzt, welches u.a. mit Migräneanfällen einhergeht. Der Gegenstand des Anspruchs 1 beruht somit nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit und erfüllt damit nicht das in Artikel 33(3) PCT genannte Kriterium. Falls eine synergistische Wirkung für die Kombination von *T. parthenium* mit den weiteren angeführten Pflanzendrogen bei Migräne bzw. eine Wirkungsverstärkung mit Linderung aller Migränesymptome -wie in der Beschreibung angeführt- gezeigt werden kann, könnte Anspruch 1 die erfinderische Tätigkeit zuerkannt werden. Dasselbe gilt für den unabhängigen Anspruch 13 und die Ansprüche 2-12 und 14.

4. Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 13 und 14 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> :</b> <b>A61K 35/78, A61P 25/06</b>		<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/18415</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 6. April 2000 (06.04.00)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP99/07045 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 22. September 1999 (22.09.99) <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 198 44 836.8 30. September 1998 (30.09.98) DE <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> HEXAL AG [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE). <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> SPIESS, Stefan [DE/DE]; Buchkogelstrasse 12, D-83666 Schaftlach (DE).			<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
<b>(54) Title: PHARMACEUTICALLY ACTIVE PLANT PREPARATION FOR THE TREATMENT OF MIGRAINE</b> <b>(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCH WIRKSAMES, PFLANZLICHES PRÄPARAT ZUR BEHANDLUNG VON MIGRÄNE</b> <b>(57) Abstract</b> <p>The invention relates to pharmaceutical combination preparations with synergistic action for the treatment of migraine. Said preparations contain plant-based components and/or preparations of <i>Tanacetum parthenium</i> in combination with <i>Vitex agnus castus</i> and/or <i>Cimicifuga racemosa</i> and/or <i>Zingiber officinale</i> as their pharmaceutically active ingredients. The combination preparation provided for in the invention is suitable for the treatment of not only the headache but also the other symptoms of migraine while avoiding the usual side-effects.</p> <b>(57) Zusammenfassung</b> <p>Die Erfindung betrifft pharmazeutische Kombinationspräparate mit synergistischer Wirkung zur Behandlung von Migräne, welche pflanzliche Bestandteile und/oder Zubereitungen von <i>Tanacetum parthenium</i> in Kombination mit <i>Vitex agnus castus</i> und/oder <i>Cimicifuga racemosa</i> und/oder <i>Zingiber officinale</i> als pharmazeutisch wirksame Komponenten enthalten. Mittels dem erfindungsgemäßen Kombinationspräparat können neben den Kopfschmerzen auch die übrigen Migränesymptome behandelt werden, wobei die sonst üblichen Nebenwirkungen verhindert werden können.</p>			

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						



**Pharmazeutisch wirksames, pflanzliches Präparat zur Behandlung von**  
**Migräne**

Die Erfindung betrifft ein pharmazeutisch wirksames, pflanzliches Präparat mit verbesserter Wirkung zur ganzheitlichen Behandlung von Migräne, welches pflanzliche Bestandteile und/oder Zubereitungen von Tanacetum parthenium in Kombination mit Vitex agnus castus und/oder Cimicifuga racemosa und/ oder Zingiber officinale als pharmazeutisch wirksame  
5 Komponenten enthält.

Die Migräne wird heute als komplexe Funktionsstörung neuronaler und vaskulärer Elemente des ZNS verstanden. Die damit verbundenen Kopfschmerzen werden wahrscheinlich durch eine aseptische Entzündung der Blut- und Duragefäße des Gehirns ausgelöst, verbunden mit  
10 einer Durchlässigkeit der Gefäßwände für Albumin und einer Freisetzung von Neurotransmittern wie Serotonin und Tryptamin. Dabei verläuft das Krankheitsgeschehen in der Reihenfolge Vasodilation, Trigeminus-Aktivierung, neurogene Entzündung. Die Migräneattacken treten anfallartig und wiederholt auf. Dabei handelt es sich um halbseitig auftretende Kopfschmerzen, die mit verschiedenen Begleiterscheinungen einhergehen  
15 können: vegetative Symptome wie Übelkeit und Erbrechen, Licht- und Lärmscheu, visuelle Symptome wie Sehstörungen, außerdem neurologische Ausfälle wie Lähmungserscheinungen oder Sprach- und Sprechstörungen. Die Symptome Übelkeit und Erbrechen haben ihre Ursache in der zum Erliegen gekommenen Magen- und Darmperistaltik. Den Hauptanteil (70%) der Migränepatienten stellen Frauen dar. Diese weisen eine verstärkte  
20 Migränehäufigkeit in Zusammenhang mit den Regelblutungen auf. Die Migränebehandlung

beschränkt sich bisher darauf, die Kopfschmerzen zu behandeln und somit eine Erleichterung für den Patienten zu erlangen. Eine effektivere und verbesserte Behandlung der Migräne mittels Phytopharmaka, indem auch die anderen Migränesymptome angesprochen werden, ist nicht bekannt.

5

Ein traditionell zur Behandlung von Migräne verwendetes Phytopharmakon stellt *Tanacetum parthenium* (Feverfew), zur Familie der Asteraceae gehörend, dar. Das blühende Kraut, aber besonders die Blätter der *Tanacetum parthenium* der englischen Wuchsform, enthalten neben ätherischen Öl, Kampfer, Borneol und Pinen vor allem Sesquiterpenlactone. Als  
10 Sesquiterpenlactone wurden Michefuscalid, cis-Chrysanthenylacetat und das mengenmäßig vorherrschende Parthenolid, das damit als Leitsubstanz gelten kann, isoliert. Bei der Migräne muß eine medikamentöse Therapie sinnvoll sein, die die Parameter Gefäßstörung, Schmerz und Entzündung beeinflussen kann. Die Sesquiterpenlactone, insbesondere Parthenolid, bewirken eine antiphlogistische Wirkung durch Hemmung der Prostaglandinsynthese,  
15 verbessern die Fließeigenschaften des Blutes durch Hemmung der Thrombozytenaggregation, reduzieren die Serotoninfreisetzung, hemmen die Histaminfreigabe und weisen spasmolytische Wirkung auf. Hauptsächlich wird *Tanacetum parthenium* zur Prophylaxe verabreicht. Die für die Migräne typische psychischen und physischen Symptome werden durch die Einnahme von *Tanacetum parthenium* gemildert, aber häufig beeinträchtigen sie die  
20 betroffenen Personen immer noch ganz beträchtlich, so daß die Lebensqualität wesentlich eingeschränkt ist.

Die in der Migränetherapie gängigen nicht pflanzlichen Wirkstoffe wie Sumatriptan, Ibuprofen, Acetylsalicylsäure, etc. haben ebenso das Problem, daß häufig kein ausreichender  
25 Therapieerfolg zu verzeichnen ist, wobei noch zusätzlich die Gefahr besteht, daß ganz erheblichen Nebenwirkungen auftreten.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es nun, ein in der Wirksamkeit verbessertes, effektiveres Phytopharmakon zur Behandlung von Migräne bereitzustellen, welches keine  
30 oder nur geringfügige Nebenwirkungen zur Folge hat.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß die erfindungsgemäße Aufgabe durch eine Kombination von *Tanacetum parthenium* mit anderen Arzneipflanzen, wie beispielsweise

Vitex agnus castus und/ oder Cimicifuga racemosa und/ oder Zingiber officinale (Ingwer), gelöst werden kann. Die Kombination von Tanacetum parthenium mit Zingiber officinale führt zu einer deutlich verbesserten Wirkung, wobei neben der Linderung der Kopfschmerzen zudem auch die übrigen Migränesymptome, insbesondere Schwindel, Übelkeit und gastrointestinale Beschwerden minimiert werden können. Eine Kombination von Tanacetum parthenium mit Vitex agnus castus bzw. Cimicifuga racemosa sowie die Dreierkombination von Tanacetum parthenium, Zingiber officinale und Vitex agnus castus führt insbesondere bei Frauen, deren Migräneanfälle schwerpunktmäßig in Zusammenhang mit den Regelblutungen auftreten, zu einer deutlichen Wirkungsverstärkung bzw. Linderung aller Migränesymptome.

Vitex agnus castus (Mönchspfeffer, Keuschlamm) gehört zu der Familie der Verbenaceen (Eisenkrautgewächse). Die Früchte stellen den genutzten Pflanzenbestandteil dar. Als Inhaltsstoffe wurden verschiedene sekundäre Pflanzenstoffe nachgewiesen, und zwar Iridoide, Flavonoide und etherische Öle. Die Fähigkeit dieser Stoffe, gezielt an laktotropen Zellen anzugreifen und sich dort an Dopamin-Rezeptoren zu binden, erklärt die gute Wirksamkeit beim prämenstruellen Syndrom. Unter dem Begriff prämenstruelles Syndrom versteht man eine wiederkehrende physische und psychische Störungen und/ oder Änderungen des Verhaltens, die regelmäßig nur in der Gelbkörperphase des Menstruationszyklus auftreten können. Die mit diesem Krankheitsbild verbundene verstärkte Prolaktinausschüttung wird durch dieses Phytopharmakon deutlich reduziert. Eine zu hohe Prolaktinkonzentration im Blut vermindert die pulsatorische Gonatropin-Sekretion, die letztlich entscheidend für einen normalen Menstruationszyklus ist.

Cimicifuga racemosa (Traubensilberkerze) gehört zu der Familie der Hahnenfußgewächse (Ranunculaceae). Pharmazeutisch genutzt wird der Wurzelstock. Die wertbestimmenden Inhaltsstoffe sind die Triterpenglykoside, insbesondere die Xyloside Actein und Cimifugosid. Die Zubereitung der Droge besitzt hormonartige Eigenschaften, wobei die östrogene Wirkkomponente besonders dominiert. Diese Drogenzubereitungen werden üblicherweise zur Behandlung des prämenstruellen Syndroms und klimakterischer Symptome verwendet.

Zingiber officinale (Ingwer) wird neben der weltweiten Bedeutung als Gewürz und Grundstoff für die Lebensmittelindustrie seit mehreren Jahrhunderten als Arzneimittel genutzt. Die pharmazeutisch genutzte Wurzel von Zingiber officinale enthält bis zu 3%

ätherisches Öl (Ingweröl), das als quantitative Hauptbestandteile Sesquiterpenkohlenwasserstoffe und Sesquiterpenalkohole, vor allem Zingiberen (30%) und  $\beta$ -Bisabolen (10-15%) besitzt. Außerdem enthält sie diverse Scharfstoffe wie z.B. Gingerole und Shogaole, welche eine hohe therapeutische Wirksamkeit aufweisen. Zingiber officinale wird in der modernen westlichen Medizin hauptsächlich in Form von Pulvern, Extrakten, Destillaten, Aufgüssen, Tinkturen und als ätherisches Zingiber officinale Öl verwendet. Er wird zur Verhütung der Symptome der Reisekrankheit, aber auch ganz allgemein als Antiemetikum eingesetzt. Darüber hinaus wird Zingiber officinale als Karminativum, Spasmolytikum, Antiflatulens, Digestivum, Aperitivum, Stomachikum, Expektorans, Antitussivum, Adstringens, Stimulans und Tonikum verwendet.

Unter den pflanzlichen Bestandteilen werden hier die pharmazeutisch genutzten Pflanzenteile der wirksamen Komponenten, wie z.B. Blätter, Früchte, Wurzelstock, sowie deren getrockneten Formen verstanden.

Die pflanzlichen Zubereitungen können in der Form von Extrakten, Pulvern, Destillaten, Aufgüssen, Tinkturen und Ölen vorliegen.

Das erfindungsgemäße pflanzliche Präparat kann in der Form von Kapseln, Filmtabletten, Lösungen, Dragees, Suppositorien, Brausetabletten, Kautabletten oder Brausegranulat vorliegen.

Die in dem erfindungsgemäßen pflanzlichen Präparat eingesetzte Menge an pflanzlichen Bestandteilen bzw. Zubereitung von Tanacetum parthenium wird derart gewählt, daß sie einer Menge von 0,1- 1 mg, insbesondere 0,2-0,6 mg, Parthenolid entspricht.

Die in dem erfindungsgemäßen pflanzlichen Präparat eingesetzte Menge an pflanzlichen Bestandteilen bzw. an einer Zubereitung von Cimicifuga racemosa beträgt 20 bis 100 mg.

Die in dem erfindungsgemäßen pflanzlichen Präparat eingesetzte Menge an pflanzlichen Bestandteilen bzw. an einer Zubereitung von Vitex agnus castus beträgt 20 bis 100 mg, wobei vorzugsweise eine Menge von 20 bis 40 mg verwendet wird.

5

Die in dem erfindungsgemäßen pflanzlichen Präparat eingesetzte Menge an pflanzlichen Bestandteilen bzw. an einer Zubereitung von *Zingiber officinale* beträgt 0,5 bis 6 g, wobei vorzugsweise eine Menge von 1 bis 4g verwendet wird.

- 5 Die Verwendung des erfindungsgemäßen pflanzlichen Präparates, welches pflanzliche Bestandteile und/ oder Zubereitungen von *Tanacetum parthenium* in Kombination mit weiteren pflanzlichen Komponenten ausgewählt aus der Gruppe von *Vitex agnus castus* und/ oder *Cimicifuga racemosa* und/ oder *Zingiber officinale* enthält, erfolgt zur Behandlung oder Prophylaxe von Migräne, insbesondere bei Frauen in Zusammenhang mit den Regelblutungen
- 10 bzw. menstruellen Beschwerden oder zusätzlichen gastrointestinalen Beschwerden.

Tanacetum parthenium kombiniert mit *Vitex agnus castus*, Tanacetum parthenium kombiniert mit *Cimicifuga racemosa*, Tanacetum parthenium kombiniert mit *Zingiber officinale* und Tanacetum parthenium kombiniert mit *Vitex agnus castus* und *Zingiber officinale* stellen die

15 bevorzugten erfindungsgemäßen Kombinationspräparate hinsichtlich der oben beschriebenen Verwendung dar.

### Patentansprüche

1. Pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne, gekennzeichnet durch die Kombination von Tanacetum parthenium mit weiteren pflanzlichen Komponenten ausgewählt aus der Gruppe von Vitex agnus castus und/ oder Cimicifuga racemosa und/ oder Zingiber officinale.
- 5 2. Pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die Verwendung von Bestandteilen und/ oder Zubereitungen der pharmazeutisch wirksamen Komponenten.
3. Pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne nach Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet durch Zubereitungen in der Form von Extrakten, Pulvern,  
10 Destillaten, Aufgüssen, Tinkturen und Ölen.
4. Pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch die Kombination von Tanacetum parthenium mit Vitex agnus castus.
5. Pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne nach einem der  
15 vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch die Kombination von Tanacetum parthenium mit Cimicifuga racemosa.
6. Pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch die Kombination von Tanacetum parthenium mit Vitex agnus castus und Zingiber officinale.

7. Pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch die Kombination von *Tanacetum parthenium* mit *Zingiber officinale*.
8. Pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch Kapseln, Filmtabletten, Lösungen, Dragees, Suppositorien, Brausetabletten, Kautabletten und Brausegranulat als Darreichungsform.
9. Pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt an *Tanacetum parthenium* in Form der pflanzlichen Bestandteile und/ oder einer Zubereitung, die 0,1- 1 mg Parthenolid, insbesondere 0,2- 0,6 mg, enthält.
10. Pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt von 20- 100 mg *Cimicifuga racemosa* in Form der pflanzlichen Bestandteile und/ oder einer Zubereitung.
11. Pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt von 20- 100 mg *Vitex agnus castus* in Form der pflanzlichen Bestandteile und/ oder einer Zubereitung, insbesondere 20- 40 mg.
12. Pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt von 0,5-6 g *Zingiber officinale* in Form der pflanzlichen Bestandteile und/ oder einer Zubereitung, insbesondere 1- 4 g.
13. Verwendung einer Zusammensetzung bestehend aus pflanzlichen Bestandteilen und/ oder Zubereitungen von *Tanacetum parthenium* in Kombination mit weiteren pflanzlichen Komponenten ausgewählt aus der Gruppe von *Vitex agnus castus* und/ oder *Cimicifuga racemosa* und/ oder *Zingiber officinale* zur Behandlung oder Prophylaxe von Migräne, insbesondere bei Frauen in Zusammenhang mit den Regelblutungen bzw. menstruellen Beschwerden oder bei zusätzlichen gastrointestinalen Beschwerden.
14. Verwendung einer Zusammensetzung nach Anspruch 13, gekennzeichnet durch *Tanacetum parthenium* kombiniert mit *Vitex agnus castus*, *Tanacetum parthenium* kombiniert mit *Cimicifuga racemosa*, *Tanacetum parthenium* kombiniert mit *Zingiber officinale* und *Tanacetum parthenium* kombiniert mit *Vitex agnus castus* und *Zingiber officinale* als bevorzugte Kombinationspräparate.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 99/07045

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 IPC 7 A61K35/78 A61P25/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 39018 A (REMILEA LAB ; SHRIVASTAVA RAVI (FR)) 11 September 1998 (1998-09-11) page 2, line 16 -page 6, line 13	1
X	ROBIN J. MARLES ET AL.: "A BIOASSAY FOR INHIBITION OF SEROTONIN RELEASE FROM BOVINE PLATELETS." JOURNAL OF NATURAL PRODUCTS., vol. 55, no. 8, August 1992 (1992-08), pages 1044-1056, XP000867035 XX, XX ISSN: 0163-3864 the whole document	1-3, 7, 9, 10, 12-14

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 February 2000

Date of mailing of the international search report

16/02/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rempp, G

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP 99/07045

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 13, 14  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Observation: Although Claims Nos. 13, 14 relate to a method for treatment of the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.

2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International Application No

PCT/EP 99/07045

Additional matter PCT/ISA/210

Continuation of Field I.1

Observation: Although Claims Nos. 13, 14 relate to a method for treatment of the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.

Continuation of Field I.2

Claims Nos. 13, 14

PCT Rule 39.1(iv) – Method for the treatment of the human or animal body by therapy.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte: Application No

PCT/EP 99/07045

Patent document  
cited in search report

Publication  
date

Patent family  
member(s)

Publication  
date

WO 9839018 A

11-09-1998

AU  
EP

1930897 A  
0957928 A

22-09-1998  
24-11-1999

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07045

**A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 A61K35/78 A61P25/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 39018 A (REMILEA LAB ;SHRIVASTAVA RAVI (FR)) 11. September 1998 (1998-09-11) Seite 2, Zeile 16 -Seite 6, Zeile 13	1
X	ROBIN J. MARLES ET AL.: "A BIOASSAY FOR INHIBITION OF SEROTONIN RELEASE FROM BOVINE PLATELETS." JOURNAL OF NATURAL PRODUCTS., Bd. 55, Nr. 8, August 1992 (1992-08), Seiten 1044-1056, XP000867035 XX, XX ISSN: 0163-3864 das ganze Dokument	1-3,7,9, 10,12-14



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. Februar 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

16/02/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2260 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rempp, G

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07045

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 13, 14  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**Bemerkung:** Obwohl die Ansprüche 13,14 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.   
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.   
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

**WEITERE ANGABEN****PCT/ISA/ 210**

Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl die Ansprüche 13,14 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

-----

Fortsetzung von Feld I.1

Ansprüche Nr.: 13,14

Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

# INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inter  ktenzeichen  
PCT/EP 99/07045

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9839018	A	11-09-1998	AU	1930897 A	22-09-1998
			EP	0957928 A	24-11-1999
<hr/>					



E 939 / 7045

## PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 23 NOV 1999	
WIPO	PCT

### Bescheinigung

09/806558

Die Hexal AG in Holzkirchen/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der  
Bezeichnung

"Pharmazeutisch-wirksames, pflanzliches Präparat zur  
Behandlung von Migräne"

am 30. September 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprüng-  
lichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol  
A 61 K 35/78 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 2. November 1999  
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Sleck

Aktenzeichen: 198 44 836.8

Unser Zeichen: HXDEFEV  
Neue deutsche Patentanmeldung  
HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen

14. September 1998

Pharmazeutisch wirksames, pflanzliches Präparat zur Behandlung von  
Migräne

Die Erfindung betrifft ein pharmazeutisch wirksames, pflanzliches Präparat mit verbesserter Wirkung zur Behandlung von Migräne, welches pflanzliche Bestandteile und/ oder Zubereitungen von Tanacetum parthenium in Kombination mit Vitex agnus castus, Cimicifuga racemosa und/ oder Zingiber officinale als pharmazeutisch wirksame Komponenten enthält.

Die Migräne wird heute als komplexe Funktionsstörung neuronaler und vaskulärer Elemente des ZNS verstanden. Die damit verbundenen Kopfschmerzen werden wahrscheinlich durch eine aseptische Entzündung der Blut- und Duragefäße des Gehirns ausgelöst, verbunden mit einer Durchlässigkeit der Gefäßwände für Albumin und einer Freisetzung von Neurotransmittern wie Serotonin und Tryptamin. Dabei verläuft das Krankheitsgeschehen in der Reihenfolge Vasodilation, Trigemini-Aktivierung, neurogene Entzündung. Die Migräneattacken treten anfallartig und wiederholt auf. Dabei handelt es sich um halbseitig auftretende Kopfschmerzen, die mit verschiedenen Begleiterscheinungen einhergehen können: vegetative Symptome wie Übelkeit und Erbrechen, Licht- und Lärmscheu, visuelle Symptome wie Sehstörungen, außerdem neurologische Ausfälle wie Lähmungserscheinungen oder Sprach- und Sprechstörungen. Die Symptome Übelkeit und Erbrechen haben ihre Ursache in der zum Erliegen gekommenen Magen- und Darmperistaltik. Den Hauptanteil

(70%) der Migränapatienten stellen Frauen dar. Diese weisen eine verstärkte Migränehäufigkeit in Zusammenhang mit den Regelblutungen auf.

Ein traditionell zur Behandlung von Migräne verwendetes Phytopharmakon stellt *Tanacetum parthenium* (Feverfew), zur Familie der Asteraceae gehörend, dar. Das blühende Kraut, aber besonders die Blätter der *Tanacetum parthenium* der englischen Wuchsform, enthalten neben ätherischen Öl, Kampfer, Borneol und Pinen vor allem Sesquiterpenlactone. Als Sesquiterpenlactone wurden Michefuscalid, cis-Chrysanthenylacetat und das mengenmäßig vorherrschende Parthenolid, das damit als Leitsubstanz gelten kann, isoliert. Bei der Migräne muß eine medikamentöse Therapie sinnvoll sein, die die Parameter Gefäßstörung, Schmerz und Entzündung beeinflussen kann. Die Sesquiterpenlactone, insbesondere Parthenolid,

bewirken eine antiphlogistische Wirkung durch Hemmung der Prostaglandinsynthese, verbessern die Fließeigenschaften des Blutes durch Hemmung der Thrombozytenaggregation, reduzieren die Serotoninfreisetzung, hemmen die Histaminfreigabe und weisen spasmolytische Wirkung auf. Hauptsächlich wird *Tanacetum parthenium* zur Prophylaxe verabreicht. Die für die Migräne typische psychischen und physischen Symptome werden durch die Einnahme von *Tanacetum parthenium* gemildert, aber häufig beeinträchtigen sie die betroffenen Personen immer noch ganz beträchtlich, so daß die Lebensqualität wesentlich eingeschränkt ist.

Die in der Migränetherapie gängigen nicht pflanzlichen Wirkstoffe wie Sumatriptan, Ibuprofen, Acetylsalicylsäure, etc. haben ebenso das Problem, daß häufig kein ausreichender Therapieerfolg zu verzeichnen ist, wobei noch zusätzlich die Gefahr besteht, daß ganz erheblichen Nebenwirkungen auftreten.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es nun, ein in der Wirksamkeit verbessertes Phytopharmakon zur Behandlung von Migräne bereitzustellen, welches keine oder nur geringfügige Nebenwirkungen zur Folge hat.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß die Wirkung von *Tanacetum parthenium* in Kombination mit anderen Arzneipflanzen, wie beispielsweise *Vitex agnus castus*, *Cimicifuga racemosa* und *Zingiber officinale* (Ingwer), bei der Behandlung von Migräne deutlich verstärkt wird. Die Kombination von *Tanacetum parthenium* mit *Zingiber officinale* führt zu einer deutlich verbesserten Wirkung, wobei zudem die gastrointestinalen Beschwerden, neben

der Linderung der übrigen Symptome, minimiert wurden. Eine Kombination von *Tanacetum parthenium* mit *Vitex agnus castus* bzw. *Cimicifuga racemosa* sowie die Dreierkombination von *Tanacetum parthenium*, *Zingiber officinale* und *Vitex agnus castus* führt insbesondere bei Frauen, deren Migräneanfälle schwerpunktmäßig in Zusammenhang mit den Regelblutungen auftreten, zu einer deutlichen Wirkungsverstärkung bzw. Linderung aller Symptome.

*Vitex agnus castus* (Mönchspfeffer, Keuschlamm) gehört zu der Familie der Verbenaceen (Eisenkrautgewächse). Die Früchte stellen den genutzten Pflanzenbestandteil dar. Als Inhaltsstoffe wurden verschiedene sekundäre Pflanzenstoffe nachgewiesen, und zwar Iridoide, Flavonoide und etherische Öle. Die Fähigkeit dieser Stoffe, gezielt an laktotropen Zellen anzugreifen und sich dort an Dopamin-Rezeptoren zu binden, erklärt die gute Wirksamkeit beim prämenstruellen Syndrom. Unter dem Begriff prämenstruelles Syndrom versteht man eine wiederkehrende physische und psychische Störungen und/ oder Änderungen des Verhaltens, die regelmäßig nur in der Gelbkörperphase des Menstruationszyklus auftreten können. Die mit diesem Krankheitsbild verbundene verstärkte Prolaktinausschüttung wird durch dieses Phytopharmakon deutlich reduziert. Eine zu hohe Prolaktinkonzentration im Blut vermindert die pulsatorische Gonadotropin-Sekretion, die letztlich entscheidend für einen normalen Menstruationszyklus ist.

*Cimicifuga racemosa* (Traubensilberkerze) gehört zu der Familie der Hahnenfußgewächse (Ranunculaceae). Pharmazeutisch genutzt wird der Wurzelstock. Die wertbestimmenden Inhaltsstoffe sind die Triterpenglykoside, insbesondere die Xyloside Actein und Cimifugosid. Die Zubereitung der Droge besitzt hormonartige Eigenschaften, wobei die östrogene Wirkkomponente besonders dominiert. Diese Drogenzubereitungen werden üblicherweise zur Behandlung des prämenstruellen Syndroms und klimakterischer Symptome verwendet.

*Zingiber officinale* (Ingwer) wird neben der weltweiten Bedeutung als Gewürz und Grundstoff für die Lebensmittelindustrie seit mehreren Jahrhunderten als Arzneimittel genutzt. Die pharmazeutisch genutzte Wurzel von *Zingiber officinale* enthält bis zu 3% ätherisches Öl (Ingweröl), das als quantitative Hauptbestandteile Sesquiterpenkohlenwasserstoffe und Sesquiterpenalkohole, vor allem Zingiberen (30%) und  $\beta$ -Bisabolen (10-15%) besitzt. Außerdem enthält sie diverse Scharfstoffe wie z.B. Gingerole und Shogaole, welche eine hohe therapeutische Wirksamkeit aufweisen. *Zingiber officinale* wird in der

modernen westlichen Medizin hauptsächlich in Form von Pulvern, Extrakten, Destillaten, Aufgüssen, Tinkturen und als ätherisches Zingiber officinale Öl verwendet. Er wird zur Verhütung der Symptome der Reisekrankheit, aber auch ganz allgemein als Antiemetikum eingesetzt. Darüber hinaus wird Zingiber officinale als Karminativum, Spasmolytikum, Antiflatulens, Digestivum, Aperitivum, Stomachikum, Expektorans, Antitussivum, Adstringens, Stimulans und Tonikum verwendet.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe wird nun durch ein pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne gelöst, welches eine Kombination von Tanacetum parthenium mit weiteren pflanzlichen Komponenten, ausgewählt aus der Gruppe von Vitex agnus castus, Cimicifuga racemosa und/ oder Zingiber officinale, enthält.

---

Unter den pflanzlichen Bestandteilen werden hier die pharmazeutisch genutzten Pflanzenteile der wirksamen Komponenten, wie z.B. Blätter, Früchte, Wurzelstock, sowie deren getrockneten Formen verstanden.

Die pflanzlichen Zubereitungen können in der Form von Extrakten, Pulvern, Destillaten, Aufgüssen, Tinkturen und Ölen vorliegen.

Das erfindungsgemäße pflanzliche Präparat kann in der Form von Kapseln, Filmtabletten, Lösungen, Dragees, Suppositorien, Brausetabletten, Kautabletten oder Brausegranulat vorliegen.

Die in dem erfindungsgemäßen pflanzlichen Präparat eingesetzte Menge an pflanzlichen Bestandteilen bzw. Zubereitung von Tanacetum parthenium wird derart gewählt, daß sie einer Menge von 0,1- 1 mg, insbesondere 0,2-0,6 mg, Parthenolid entspricht.

Die in dem erfindungsgemäßen pflanzlichen Präparat eingesetzte Menge an pflanzlichen Bestandteilen, bzw. an einer Zubereitung von Cimicifuga racemosa liegt zwischen 20 und 100 mg.

Die in dem erfindungsgemäßen pflanzlichen Präparat eingesetzte Menge an pflanzlichen Bestandteilen bzw. an einer Zubereitung von *Vitex agnus castus* liegt zwischen 20 und 100 mg, wobei vorzugsweise eine Menge von 20- 40 mg verwendet wird.

Die in dem erfindungsgemäßen pflanzlichen Präparat eingesetzte Menge an pflanzlichen Bestandteilen bzw. an einer Zubereitung von *Zingiber officinale* liegt zwischen 0,5- 6 g, wobei vorzugsweise eine Menge von 1- 4g verwendet wird.

Die Verwendung des erfindungsgemäßen pflanzlichen Präparates, welches pflanzliche Bestandteile und/ oder Zubereitungen von *Tanacetum parthenium* in Kombination mit weiteren pflanzlichen Komponenten ausgewählt aus der Gruppe von *Vitex agnus castus*, *Cimicifuga racemosa* und/ oder *Zingiber officinale* enthält, erfolgt zur Behandlung oder Prophylaxe von Migräne, insbesondere bei Frauen in Zusammenhang mit den Regelblutungen oder bei zusätzlichen gastrointestinalen Beschwerden.

*Tanacetum parthenium* kombiniert mit *Vitex agnus castus*, *Tanacetum parthenium* kombiniert mit *Cimicifuga racemosa*, *Tanacetum parthenium* kombiniert mit *Zingiber officinale* und *Tanacetum parthenium* kombiniert mit *Vitex agnus castus* und *Zingiber officinale* stellen die bevorzugten erfindungsgemäßen Kombinationspräparate hinsichtlich der oben beschriebenen Verwendung dar.

11.09.99

Unser Zeichen: HXDEFEV

Neue deutsche Patentanmeldung

HEXAL AG, Industriestr. 25, 83602 Holzkirchen

---

### Patentansprüche

1. Pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne, gekennzeichnet durch die Kombination von Tanacetum parthenium mit weiteren pflanzlichen Komponenten ausgewählt aus der Gruppe von Vitex agnus castus, Cimicifuga racemosa und/ oder Zingiber officinale.
2. Pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die Verwendung von Bestandteilen und/ oder Zubereitungen der pharmazeutisch wirksamen Komponenten.
3. Pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne nach Anspruch 1 und 2, gekennzeichnet durch Zubereitungen in der Form von Extrakten, Pulvern, Destillaten, Aufgüssen, Tinkturen und Ölen.
4. Pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch die Kombination von Tanacetum parthenium mit Vitex agnus castus.
5. Pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch die Kombination von Tanacetum parthenium mit Cimicifuga racemosa.
6. Pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch die Kombination von Tanacetum parthenium mit Vitex agnus castus und Zingiber officinale.

7. Pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch die Kombination von *Tanacetum parthenium* mit *Zingiber officinale*.
8. Pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch Kapseln, Filmtabletten, Lösungen, Dragees, Suppositorien, Brausetabletten, Kautabletten und Brausegranulat als Darreichungsform.
9. Pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt an *Tanacetum parthenium* in Form der pflanzlichen Bestandteile und/ oder einer Zubereitung, die 0,1- 1 mg Parthenolid, insbesondere 0,2- 0,6 mg, enthält.
10. Pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt von 20- 100 mg *Cimicifuga racemosa* in Form der pflanzlichen Bestandteile und/ oder einer Zubereitung.
11. Pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt von 20- 100 mg *Vitex agnus castus* in Form der pflanzlichen Bestandteile und/ oder einer Zubereitung, insbesondere 20- 40 mg.
12. Pflanzliches pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von Migräne nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt von 0,5-6 g *Zingiber officinale* in Form der pflanzlichen Bestandteile und/ oder einer Zubereitung, insbesondere 1- 4 g.
13. Verwendung einer Zusammensetzung bestehend aus pflanzlichen Bestandteilen und/ oder Zubereitungen von *Tanacetum parthenium* in Kombination mit weiteren pflanzlichen Komponenten ausgewählt aus der Gruppe von *Vitex agnus castus*, *Cimicifuga racemosa* und/ oder *Zingiber officinale* zur Behandlung oder Prophylaxe von Migräne, insbesondere bei Frauen in Zusammenhang mit den Regelblutungen oder bei zusätzlichen gastrointestinalen Beschwerden.
14. Verwendung einer Zusammensetzung nach Anspruch 13, gekennzeichnet durch *Tanacetum parthenium* kombiniert mit *Vitex agnus castus*, *Tanacetum parthenium* kombiniert mit *Cimicifuga racemosa*, *Tanacetum parthenium* kombiniert mit *Zingiber officinale* und *Tanacetum parthenium* kombiniert mit *Vitex agnus castus* und *Zingiber officinale* als bevorzugte Kombinationspräparate.



M 09.11.99

### Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft pharmazeutisch Kombinationspräparate mit synergistischer Wirkung zur Behandlung von Migräne, welche pflanzliche Bestandteile und/ oder Zubereitungen als pharmazeutisch wirksame Komponenten enthalten.

---

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**